

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-327511

(43) 公開日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/28			A 6 1 M 1/28	
A 6 1 K 35/16			A 6 1 K 35/16	
A 6 1 M 1/14	5 2 5		A 6 1 M 1/14	5 2 5

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-150930

(22) 出願日 平成8年(1996)6月12日

(71) 出願人 596080891

エイエスエイ産業株式会社

千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号

(72) 発明者 酒井 旭

千葉県佐倉市八幡台1丁目4番8号 エイ

エスエイ産業株式会社内

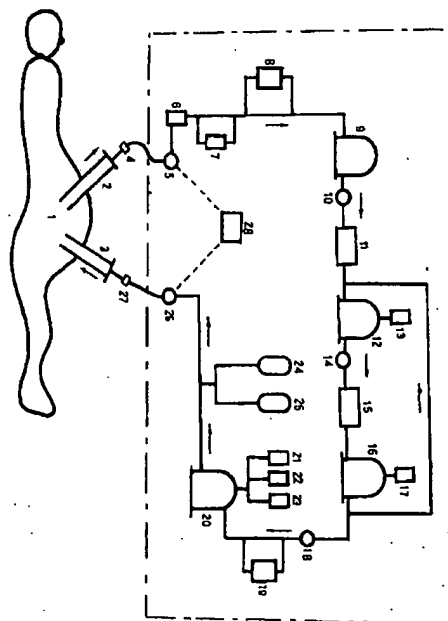
(74) 代理人 弁理士 柳澤 孝成

(54) 【発明の名称】 腹膜透析液の回収・再生方法並びにそのための処理装置及び付属器具

(57) 【要約】

【課題】患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として用いる腹膜透析液を循環再使用するために、腹膜透析排出液を衛生的に回収し、血漿蛋白を変性させずに尿毒症起因物質を除去すると共に浸透圧を高め、生理的に有効且つ安全な腹膜透析液として再生する方法、そのための装置、これに使用する付属器具を提供する。

【解決手段】阻止分画分子量が或る適切な値を持つ半透膜を用いて、回収腹膜透析液をその中に含有している血漿蛋白が変性しない程度に濃縮した後、生理的に有効な電解質溶液により希釈する操作を繰り返し、尿毒症起因物質を濾し出すと共に余剰水分も除去することにより透析液の浸透圧を高め、必要に応じ電解質やアミノ酸等の有用成分を添加する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 人体の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外へ排出された回収腹膜透析液を再生する方法であって、(ア)半透膜を用いて該回収腹膜透析液を容積濃縮倍率1.5倍以上かつ該液中の有機物成分が再溶解困難となる含水率に至らない範囲内に濃縮する工程

(イ)次いで該濃縮液に対し0.5倍以上かつ1,000リットル以下の無菌または滅菌電解質溶液を添加して希釈する工程を1回乃至複数回実行した後、(ウ)最終回の希釈工程において電解質溶液の添加量を調整して、再生された腹膜透析液の流量が体外へ排出された回収腹膜透析液の流量を超えない範囲になるように再生腹膜透析液を調製すること、を特徴とする腹膜透析液の回収・再生方法。

【請求項2】 阻止分画分子量が500-30,000である半透膜を使用して(ア)濃縮工程を実行する請求項1記載の腹膜透析液の回収・再生方法。

【請求項3】 最終回の希釈工程においてアミノ酸、アルブミン或は蛋白質分解物オリゴマーのいずれかまたは混合物を添加した後、電解質の濃度を調整する請求項1または2記載の腹膜透析液の回収・再生方法。

【請求項4】 最初の濃縮工程の前或は／及び最終希釈工程の後に、(エ)回収腹膜透析液の成分の一部を吸着により除去する工程を含むことを特徴とする請求項1、2または3記載の腹膜透析液の回収・再生方法。

【請求項5】 人体腹腔内へ注入された腹膜透析液を直ちに、または一定時間貯留或いは循環させた後に、体外へ排出させて再生し、再び腹腔内へ注入するための装置であって、少なくとも腹膜透析液排出専用カテーテル(2)、回収腹膜透析液濃縮ユニット(11)及び電解質溶液補給ユニット(13)がこの順序に単数個または複数個交互に連結された再生処理部、及び再生腹膜透析液注入専用カテーテル(3)を含むことを特徴とする腹膜透析液の回収・再生装置。

【請求項6】 最初の濃縮ユニット(11)の前に、最大孔径100nm未満の半透膜で構成する戸過部(6)及び阻止分画分子量10万以上100万未満の半透膜よりなる戸過部(8)を設けてなる請求項5記載の回収・再生装置。

【請求項7】 濃縮ユニット(11、15)に阻止分画分子量500-30,000の半透膜を用いる請求項5または6記載の回収・再生装置。

【請求項8】 予め入力した透析サイクルのタイムスケジュール並びに注入流量をホストコンピューター(41)よりコンピューター(40)へ指令しコントローラー(28)により再生腹膜透析液貯槽弁(20a)及び新鮮透析液容器弁(24a、25a)を制御するシステム(カ)、及び／または再生腹膜透析液貯槽(20)またはその出口流路に設置した計測器(44)の測定データをコンピューター(40)を経てホストコンピュータ

(41)へ伝送し、予め処方された腹膜透析液組成に必要な添加液の流量をコンピューター(40)へ指令しコントローラー(42)を通じてアミノ酸液供給ユニット(21)、濃厚電解質成分液供給ユニット(22、23)を制御するシステム(キ)を付加してなる請求項5、6または7記載の腹膜透析液回収・再生装置。

【請求項9】 腹膜透析液排出専用カテーテル(2)及び腹膜透析液注入専用カテーテル(3)に替えて請求項5、6または7記載の回収・再生装置に用いるカテーテルであって、少なくとも該カテーテルが体内に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを1本の同心円筒状二重管に形成してなることを特徴とするカテーテル。

【請求項10】 腹膜透析液排出専用カテーテル(2)及び腹膜透析液注入専用カテーテル(3)に替えて請求項5、6または7記載の装置に用いるカテーテルであって、該カテーテルの腹壁層内留置部位(30)が1本の円筒の内部を2個の軸方向空洞により区画して形成され、且つ該カテーテルの腹腔内留置部位(31)及び体外露出部位(32)が2本のチューブに別れて構成されていることを特徴とするカテーテル。

【請求項11】 カテーテルの排出専用流路の体外露出部位出口付近に逆流防止弁(33)を設け、且つ注入専用流路の体外露出部位入口付近に最大孔径50nm未満の半透膜により構成した戸過部(34)を接合してなる請求項5、6、7、8または9記載のカテーテル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、腎機能不全疾患治療に用いる腹膜透析法に使用され回収された腹膜透析液から尿毒症起因物質を除去し、必要に応じて有用成分を補給し、再使用するための再生処理方法、これに用いる回収・再生処理装置、及びその付属器具に関する。

## 【0002】

【従来の技術】腎機能不全疾患治療には血液を体外循環させて浄化する血液透析などの方法、患者自身の腹膜を透析に用いる腹膜透析法、患者の消化管を利用して起因物質の吸着剤の経口投与や注腸等を行う方法等が用いられている。

【0003】とりわけ腹膜透析法は、腹膜という生体膜を通して多くの物質が常時透析液へ拡散していくので人工の半透膜を用いる透析よりも生理的に優れ、また患者の社会活動が可能であることから広く普及しているが、以下に述べるように未だ改善すべき点も多い。

【0004】腹膜透析法では、患者の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外より透析液を注入し、一定時間体内に貯留或いは循環させた後、体外へ排出させるという操作を一日一回乃至は数回繰り返している。

【0005】この治療法に使用する透析液として、従来から電解質の水溶液を用いている。腎機能不全患者は、体内で産生した窒素代謝産物である尿素、クレアチニン

(メチルグリコシアミジン)、尿酸などを腎臓を通して尿として排出することができないため、腹膜透析法では前記透析液を患者の腹腔内へ注入し、血液中の前記窒素代謝産物が毛細血管から腹膜を経て透析液へ滲出してきたものを体外へ排出することにより、尿毒症起因物質である窒素代謝産物の体内蓄積を防いでいる。

【0006】また腎機能不全患者は、健常者が尿として体外へ排出する水分を排出できないため、余剰の水分を体内に蓄積して溢水状態を呈する。この余剰水分を除去する方法として、前記血液透析法では体外へ導き出した血液を加圧して血液回路の液圧を高めることにより、半透膜を通して水分を透析液中へ滲出し出している。

【0007】しかし腹膜透析法では、腹膜の血液側即ち体液側を加圧することができないため、腹膜透析法に用いる透析液(以下腹膜透析液と略称する)にグルコース等の膠質浸透圧剤を添加して透析液の浸透圧を高め、透析液と体液の浸透圧の差により体液から腹膜を通して水分を透析液へ移行させている。

【0008】ところで、膠質浸透圧剤としてグルコースを添加した腹膜透析液を長期間使用していると、カロリー源として有用な物質であるグルコースが腹膜を通して患者の体内に吸収され、吸収量が多いので運動不足の透析患者では肥満化の傾向が見られるほか、血中トリグリセライド濃度上昇により高脂血症を呈して動脈硬化の原因となり、また糖尿病を併発している患者では血糖値上昇により糖尿病の症状が悪化する等の問題がある。

【0009】この問題を回避するため、グルコースに代わる膠質浸透圧剤として、従来、少糖類、多糖類分解物、アミノ酸、蛋白質分解物等が提案されている。しかし少糖類(オリゴ糖)や多糖類分解物は血中マルトース濃度上昇をもたらすという欠点があり、アミノ酸は前記水分除去のコストが高く、糖類とアミノ酸を併用すると褐変反応を起こすという問題があり、またゼラチンなどの蛋白質分解物はアレルギーの問題が指摘されている。

【0010】最も生理的に自然で安全な蛋白質はアルブミン等の血漿蛋白であり、これを浸透圧剤として利用できれば理想的であるが、もし腹膜透析液交換の都度患者の血液を採血して血漿蛋白を使用するとなれば精製経費が嵩み、また貧血等の問題を生じる恐れがある。

【0011】一方、腹腔中の腹水には血漿や細胞内液とほぼ同濃度の血漿蛋白が含まれていることが知られている。そして腎不全以外の疾患で体内溢水状態を生じる肝臓、脾臓、産婦人科系臓器の疾患では、腹腔内に腹水としてこの体内余剰水分が留まる症状が見られる。従来この症状の対症療法として、腹腔内からカテーテル等を用いて腹水を体外へ排出させ、半透膜を用いて水分を滲し出して腹水を濃縮した後、静脈を経て体内へ戻す方法が実施されており、また濃縮腹水を直接に腹腔へ戻した場合に体内の余剰水分が腹膜を通して腹腔内へ滲出する現象が報告されている。但し、腎不全疾患のように腹水に

尿毒症起因物質が含有されている場合の対策に関する考慮がなされたことはない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、膠質浸透圧剤としてグルコース等を使用する従来の腹膜透析法が抱えている前記のような生理学的、医学的、工業的欠点を克服して、患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として利用して、最も患者の生理的負担の軽い腹膜透析法を確立することを目的とするものである。具体的な課題は、患者自身の血漿蛋白を膠質浸透圧剤として用いる腹膜透析液を循環して再使用できるようにすることであり、そのために、腹膜透析排出液を衛生的に回収し、血漿蛋白を変性させずに尿毒症起因物質を除去すると共に浸透圧を高め、生理的に有効かつ安全な腹膜透析液として再生する方法、そのための装置、並びにこれに使用する付属器具の提供を課題とするものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の方法は、阻止分画分子量が或る適切な値に該当する半透膜を用いて、回収された腹膜透析液をその中に含有している血漿蛋白が変性しない程度に濃縮した後、生理的に有効な液体により希釈するという一連の操作を繰り返すことによって、尿毒症起因物質を透析液から滲し出し、同時に余剰水分も除去することにより透析液の浸透圧を高め、濃縮中に滲液と共に失われる電解質等の有用成分を必要に応じて補給し、再び使用できる透析液として再生する方法である。

【0014】即ち本発明の方法は、人体の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外へ排出された回収腹膜透析液を再生する方法であって、(ア)半透膜を用いて該回収腹膜透析液を容積濃縮倍率1.5倍以上かつ該液中の有機物成分が再溶解困難となる含水率に至らない範囲内に濃縮する工程(イ)次いで該濃縮液に対し0.5倍量以上かつ1,000リットル以下の無菌または滅菌電解質溶液を添加して希釈する工程を1回乃至複数回実行した後、(ウ)最終回の希釈工程において電解質溶液の添加量を調整して、再生された腹膜透析液の液量が体外へ排出された回収腹膜透析液の液量を超えない範囲になるように再生腹膜透析液を調製すること、を特徴とする腹膜透析液の回収・再生方法である。

【0015】本発明の装置は、腹腔内で透析が行われた後の腹膜透析液を体外へ排出させる新規なカテーテル、上記の濃縮と希釈を行うための各単位機器、及び再生された腹膜透析液を再び腹腔内へ注入する新規なカテーテルを主要部とする回収・再生装置である。

【0016】即ち本発明の再生装置は、人体腹腔内へ注入された透析液を直ちに、または一定時間貯留或いは循環させた後に、体外へ排出させて再生し、再び腹腔内へ注入するための装置であって、少なくとも腹膜透析液排出専用カテーテル(2)、回収腹膜透析液濃縮ユニット

(11)及び電解質溶液補給ユニット(13)がこの順序に単数個または複数個交互に連結された再生処理部、及び再生腹膜透析液注入専用カテーテル(3)を含むことを特徴とする腹膜透析液の回収・再生装置である。

【0017】本発明の付属器具は、上記の方法及び装置に使用できる新規なカテーテルである。本発明の方法では、尿毒症起因物質の除去と余剰水分の除去を同時に行う手段として、物質を分子量の大きさに従って適切に分別する性能(分画性能)を持つ半透膜を使用して不要成分を滲し出す濃縮法を採用する。半透膜の分画性能は阻止分画分子量で表示される。

【0018】尿毒症起因物質である尿素、クレアチニン、尿酸等は分子量が高々200未満の低分子化合物であり、一方、有用な血漿蛋白である血清アルブミンは分子量が68,000の高分子化合物であるから、両者を分ける濃縮ユニット(11及び15)に使用する半透膜の阻止分画分子量はこの中間で低分子側近くにあれば良く、500以上且つ低分子血漿蛋白の損失を生じない3万以下の範囲が良い。もし透析患者に中分子量(500-5,000)の尿毒症起因物質が多く認められる場合には阻止分画分子量として5,000以上3万以下、また患者にアミロイドーシスの症状が顕著であれば起因物質である $\beta_2$ ミクログロブリン(分子量11,000)を除くため阻止分画分子量として15,000以上3万以下の半透膜を用いることが好ましい。

【0019】このような半透膜を使用して1回の濃縮で除去される尿毒症起因物質の除去率を $r\%$ 、回収透析液の容積濃縮倍率を $c$ 倍とすると、次ぎの数式が成り立つ。

$$\text{【数1】} \quad 100(1-1/c)=r$$

1回の濃縮倍率 $c$ を大きくするほど除去率 $r$ が大きくなることを数式1は示しているが、濃縮が進むに従って濃縮速度が低下し、更に濃縮を進めると血漿蛋白が再溶解困難になるので、(ア)1回の濃縮倍率は1.5倍以上で且つ溶質が再度溶解困難な含水率に至らない範囲内で濃縮を行う。

【0020】このようにして得た濃縮透析液に対して、(イ)その体積の0.5倍量以上の範囲の電解質水溶液を加えて希釈する。希釈に用いる電解質溶液の下限液量は、もし0.5倍以下では次の濃縮工程における尿毒症起因物質の除去率が高くなり、除去効率が上がらないからである。また上限液量が1,000リットルを超えると、患者の自宅で使用する再生装置内に設ける再生腹膜透析液貯槽(20)が過大になる。

【0021】上記の濃縮工程と希釈工程を更に1回以上繰り返す、腹膜透析排出液中の尿毒症原因物質の含有量が元の $1/10$ 以下、好ましくは $1/25$ 以下となるまで減少させることが望ましい。

【0022】希釈に用いる無菌または滅菌電解質溶液は、表1に代表的なものを記したが、従来から透析に用

いられているものが使用できる。例えば塩化ナトリウムを主成分とし、これに塩化カルシウム、塩化マグネシウム或いは乳酸塩、重炭酸塩などを加えて水溶液とした電解質溶液を用いることができる。また一部の希釈工程で電解質溶液に替えて滅菌水を用いることも本発明の方法に含まれる。

【0023】濃縮工程と希釈工程を繰り返した後、再生腹膜透析液の各電解質成分濃度を所定の水準に調整するため、最終回の希釈工程において濃厚電解質成分液を添加して、再生された腹膜透析液の容積が最初に体外へ排出され回収された回収腹膜透析液の容積を超えない範囲に調節する。

【0024】回収した腹膜透析排出液中には、血漿成分の凝固因子が析出したフィブリンや稀に細胞が含まれていることがあるので、これら固体の懸濁物を除去するフィルターとして滲過部(6)を使用する。

【0025】更に、血漿成分中の分子量が10万-150万の各種グロブリンの中に手根管症候群、関節リュウマチ、重症筋無力症、全身性ループス等の疾患の起因物質と見られている $\beta_2$ ミクログロブリン等のアミロイド物質、自己免疫抗体、補体、リボ蛋白が存在することがあり、回収・再生工程中に蓄積される虞れがある。もしこれらの有害物質が高濃度で再生腹膜透析液に含まれ、腹腔内で腹膜と接すると、体内より排出され難くなる。従ってこれらの高分子分画成分を除去するために、回収腹膜透析液が上記発明の最初の濃縮工程に入る前に、(エ)回収腹膜透析液の成分の一部分を吸着剤により除去する吸着工程(8)を設ける。または阻止分画分子量15万-50万の半透膜を用いて分別しても良い。

【0026】具体的な吸着剤としては、例えばメチルメタクリレート・ジビニルベンゼン共重合体、エポキシ化セルロースのゲル、アスパルチルフェニルアラニンメチルエステルの固定化物、スチレン・ジビニルベンゼン共重合体の多孔質体などを用いることができる。

【0027】腹膜透析法では、除水用の高浸透圧腹膜透析液を腹腔内に注入するサイクルの他に一日数回のサイクルで低濃度のグルコース電解質混合溶液を用いて透析を行う。各サイクルの排出液中には血漿蛋白が腹膜より滲出して含有される。これら蛋白の回収・再生率が高ければ自己完結的に補給可能であるが、前記有害なグロブリン成分の除去が必要な患者の場合などのように蛋白の不足が生じる場合は、アミノ酸、或はアルブミンまたは蛋白質分解物中のオリゴマー分画成分などを補充することが好ましい。

【0028】次ぎに図1に例示した本発明の装置では、本発明者が先に特許出願した新規なカテーテルまたは本発明の請求項8乃至9記載のものを腹膜透析液排出専用カテーテル(2)及び再生透析液注入専用カテーテル(3)として使用する。その詳細については後記する付属器具の発明の項で述べる。なお、前記回収・再生方法

の本発明を実施する場合は、公知のカテーテル2本を使用することもできる。

【0029】本発明に用いる腹膜透析液回収・再生装置は、前記排出専用カテーテルのコネクターに直接、または所望により逆流防止弁(33)、細菌フィルター(34)や送液ポンプ(26)などを介して、軟質塩化ビニル製チューブ等の導管により接続する。

【0030】濃縮ユニット(11、15)の形式は公知のものが使用でき、半透膜を中空糸状、積層状等に形成して膜の内側或は外側に該回収腹膜透析液を流し、加圧下に該回収腹膜透析液を汙別して、余剰水分に尿毒症起因物質を含む汙液を廃棄するように構成している限り特に構成上の制限はない。

【0031】濃縮ユニット(11、15)に使用する半透膜は、合成高分子膜、或は動物の臓器から製作した膜など、公知のすべての半透膜が使用できる。

【0032】本発明の装置に用いる電解質液補給ユニット(13、17)は、上記濃縮ユニット(11、15)の出口導管或は濃縮液貯槽(12、16)へ電解質溶液を添加できるように接続する。添加の方法は重力により、或いは小型ポンプ等を用いて行う。

【0033】電解質液補給ユニット(13、17)の形式は、流量調節弁を付けた軟質塩化ビニル製バッグなど公知のものを使用することができ、材質が電解質溶液を変質させないものである限り特に構成上の制限はない。

【0034】上記のように濃縮ユニット(11)と電解質液補給ユニット(13)とを接続したものを1組として、必要に応じて更に1組(15、17)乃至複数組を直列に連結したものを本発明の再生処理部として用いる。または1組のユニットの出口導管を送液ポンプを介してユニットの入口へ還流させ、三方弁等で外部と遮断した後、ポンプにより回収腹膜透析液を必要な回数だけ循環するように構成したものを本発明の再生処理部として用いても良い。

【0035】再生処理部の出口は再生腹膜透析液貯槽(20)へ接続し、該貯槽(20)の出口を送液ポンプ(26)などを介して、軟質塩化ビニル製チューブ等の導管により再生透析液注入専用カテーテル(3)のコネクターに接続する。

【0036】また請求項6記載のように、最初の濃縮ユニット(11)の上流側に、体外へ排出された腹膜透析液中のフィブリン等の凝集固形分を除去する役割を持つ最大孔径100nm未満の半透膜で構成する汙過部(6)、及び前記の高分子量グロブリン分画を除くための阻止分画分子量10万乃至100万の半透膜よりなる汉過部(7)を必要に応じて設ける。

【0037】請求項8記載の本発明は、(カ)回収腹膜透析液の再生工程の自動化システム及び(キ)腹膜透析液の人体への注入と人体からの排出を自動的に作動させるシステムを上記回収・再生装置に付加してなる医療装

置の発明である。

【0038】システム(カ)は、例えば夜間就寝前にサイクラーと接続した排出専用カテーテルを通じて日中腹腔内に貯留した腹膜透析液を体外へ排出し、回収し、再生透析液を注入し、数時間後に排出、新鮮透析液注入というように、予めコンピューター(40)に組み込まれたプログラムの指令またはホストコンピューター(41)からのプログラム変更指令に従って弁の開閉とポンプの作動を自動灌流装置(以下、サイクラーと略称する。)に自動的に行わせる機能を備えている。

【0039】再生処理を行って浸透圧を高めた高浸透圧腹膜透析液は、患者が日常生活をするべき時間帯に用いることも、夜間にサイクラーを使用している時間帯に用いることもできる。

【0040】システム(キ)は、回収した腹膜透析液を一旦回収腹膜透析液貯槽(9)へ貯えた後、日中に患者が回収・再生装置との接続を外して日常活動を行っている間に、ホストコンピューター(41)の指令によりコンピューター(40)、コントローラー(42)を通じて濃縮、希釈及び濃度調整の操作を自動的に行う機能を備えている。

【0041】次に上記方法及び装置の発明に用いる付属器具即ち新規なカテーテルの発明について説明する。図2に例示した本発明のカテーテルは、上記排出専用カテーテル(2)及び注入専用カテーテル(3)に替えて用いるもので、少なくともカテーテルが人体に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを一本化して構成することによりカテーテル出口部感染或はトンネル感染を軽減しようとするものである。具体的な構成は、1本の同心円筒状二重管(29)の内管または外管の片方を排出専用流路(37)、他方を注入専用流路(38)として用いるように導管及び必要に応じて逆流防止弁(33)や無菌フィルター(34)、雄型コネクター、雌型コネクターを取り付けたものである。

【0042】図3に例示した本発明のカテーテルは、人体と機器との接点を一本化すると共に、腹腔内での腹膜透析液の循環を助長しようとするものである。具体的な構成は、カテーテルが患者の腹壁層内に留置される部位(30)を1本の短い円筒の内部が隔壁によって軸方向に延びた2個の半割り状の空洞に区画されるように構成したものであり、これに夫々腹腔内に留置する排出専用流路(35)となるパイプと体外へ露出する排出専用流路(35)となるパイプを接続し、また夫々腹腔内に留置する注入専用流路(36)となるパイプと体外へ露出する注入専用流路(36)となるパイプを接続したものである。

【0043】また上記方法の発明及び装置の発明に用いる公知のカテーテル並びに上記の新規カテーテルの体外露出部分に関して請求項11に記載する本発明では、腹膜透析が安全且つ円滑に行われるように、カテーテルの

排出専用流路(37)に逆流防止弁(33)を設け、且つ注入専用流路(38)から細菌が体内に入り腹膜炎等を起こすことを防止するための無菌フィルターの役割をもつ最大孔径50nm未満の半透膜により構成する逕過部(34)を接合する。この半透膜は中空形状のものをを用いると逕過面積が大きく、透過量が多くなり好ましい。この逕過部は使用一箇月乃至数箇月ごとに1回の割合で、患者が病院の診察を受ける際などに交換する。

#### 【0044】

##### 【発明の実施の態様】

本発明の方法による腹膜透析液再生と従来法の新鮮透析液との使い分け

患者は、まず本発明の回収・再生装置を自宅に設置し、最初に従来のグルコース含有腹膜透析液(新鮮透析液)の使用を数週間続け、毎回の腹膜透析排出液をこの装置で濃縮し、再生し、この再生腹膜透析液の蛋白質の濃度が血中の蛋白質濃度(6-8g/dl)を上回るものが十分な液量(2-8リットル)用意できた後、腹膜透析に再使用し始める。その後は毎日、腹腔内へ滲出して来る血漿蛋白質(約9g/l以上)に依り、特別な合併症

例が有る場合を除くと、少量のアミノ酸補給のみで膠質浸透圧剤の物質収支を維持し、本発明の回収・再生方法の使用を継続することができる。

#### 【0045】従来技術による新鮮透析液の使用例

従来、膠質浸透圧剤としてグルコース(デキストロース即ちD-ブドウ糖一水化物)を含む透析液を用いて腹膜透析を行っている場合の代表的な液組成、浸透圧、除水量、体内吸収カロリーを表1に記す。この透析液の典型的な使用例としては、或るケースでは一日当りデキストロース濃度1.5%液を3回及び4.25%液1回で計4回、また別のケースでは1.5%液を2回及び2.5%液2回で計4回使用している。これにより健常者の尿量に相当する1-2リットル/日の除水を行っている。

【0046】本発明の再生方法を適用する場合も、1.5%液は従来と同様に使用して差し支えない。本発明の再生方法による再生腹膜透析液は、上記2.5%液1回及び4.25%液1回の使用に替えて用いることを標準とする。

#### 【表1】

デキストロース 濃度 %	浸透圧 mOsm/l	3時間の除水量 ml	体内吸収カロリー kcal/2l透析液
1.5	346	150	80
2.5	396	320	140
4.25	485	900	280

#### 【0047】高浸透圧透析排出液の再生

本発明の方法で得るべき再生高浸透圧透析液の無機電解質組成は、透析患者の高磷血症、高Ca血症、高Mg血症、アシドーシス、アルカローシス等によって僅かに異

なるが、次頁の表2に記す従来のCAPD(持続性自己管理腹膜透析)の透析液組成に準じた組成で差し支えない。

#### 【表2】

市販透析液	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	乳酸
ダイアニールPD-1	132	3.5	1.5	102	35
PD-2	132	3.5	0.5	96	40
PD-4	132	2.5	0.5	95	40
ベリセート	132	4.0	1.0	102	35
ベリセート LCa	132	2.3	1.0	98.3	37
ベリトリック	135	4.0	1.5	105.5	35
ガンブロソル	132	3.5	0.5	96	40
ガンブロソル SGK	132	2.0	0.5	94.5	40
TCD	135	2.5	0.5	98	40

(単位: meq/l)

【0048】通常、血液は蛋白質濃度が6-8g/dlで、膠質浸透圧が290mOsm/l近辺の水準であるので、除水用の再生高浸透圧透析液は少なくとも蛋白質が8g/dl以上、好ましくは10g/dl以上飽和溶

解度以下の範囲に調製して使用する。これに必要な応じてアミノ酸を添加する。また、再生高浸透圧透析液の浸透圧の水準としては300-500mOsm/lの範囲に調整する。

## 【0049】再生腹膜透析液の使い分け

上記再生透析液は、浸透圧の水準により一日当りの使用  
(ケース1)

	貯留時間	透析液浸透圧	オートサイクラーの使用
1 日中	14時間	330 mOsm/l	不使用
2 夜間	3	400	使用
3 夜間	4	330	使用
4 夜間	3	400	使用

## (ケース2)

	貯留時間	透析液浸透圧	オートサイクラーの使用
1 日中	5時間	400 mOsm/l	不使用
2 日中	8	350	不使用
3 夜間	5	400	使用
4 夜間	6	350	使用

## 【0050】回収腹膜透析液の再生操作

(1) 夜間就寝前に排出専用カテーテル出口コネクターを本発明の回収・再生装置に接続し、濾過部(6、7)を経て回収腹膜透析液貯槽(9)へ回収する。一回の回収液量は2-3リットルである。

(2) 日中、排液バックに排出した場合も同様に貯槽(9)に貯蔵する。

(3) 一日分の総回収量約9-10リットルの排液は、濃縮ユニット(11)で2リットル以下まで濃縮する。濾液約7-8リットルは全量廃棄する。

(4) これに電解質液補給ユニット(13)から希釈用電解質溶液を8リットル加え、濃縮ユニット(15)で再び2リットル以下まで濃縮する。この操作1回により尿毒症起因物質は回収原液の1/5近くに減少し、もう一回繰り返せば約1/25になる。なお、使用する電解質液量は多段回少量ずつ用いることにより大幅に節減できる。

(5) 患者の症状にアミロイドーシスなどの合併症があれば、夫々の場合に適した吸着剤を充填した吸着ユニット(8)を通す。

(6) 最終希釈後の貯槽(20)へ必要があればアミノ酸等の添加を行う。

(7) 更にこの貯槽(20)へ各電解質成分の濃厚液を添加し、電解質濃度を所定の水準に調整する。

(8) 通常、この再生腹膜透析液貯槽(20)の容量は10リットル以上が望ましい。

(9) 本発明の装置に開閉弁及びポンプを接続して、オートサイクラー機能を兼備させ、予めプログラムを組み込んだコントローラー(28)の指令により自動的に前記再生透析液或は新鮮透析液の腹腔内への注入・排出を行う。

(10) 最終希釈工程後の再生腹膜透析液貯槽(20)またはその出口流路に液面計、温度計、比重計、浸透圧計、電解質濃度計、電導度計等の計測器(44)を設置し、常時または間欠的に測定結果をコンピューター(40)に記録し、これを専用回線または公衆回線にて、病

院数及び日中貯留用か夜間サイクル用かに使い分けをする。次に使い分けの代表例を記す。

院或は総合指令センターに設置したホストコンピューター(41)へ伝送し、その指令をコンピューター(40)を経てコントローラー(42)を通じアミノ酸液供給ユニット(21)、濃厚電解質成分液供給ユニット(22、23)に伝達する。これにより、日中患者が日常生活をしている間に、夜間及び翌日使用する透析液が自動的に再生される。また、予め医師の処方により各透析サイクルの注入及び排出時刻、注入量を指示するプログラムをコンピューター(40)へ入力し、コントローラー(28)を通じポンプ(5、26)及び新鮮透析液容器弁(24a、25a)を制御すると共に、必要に応じてホストコンピューター(41)からの指令により該プログラムの内容を変更する。

## 【0051】

【発明の効果】本発明の腹膜透析排出液再生方法及びそのための装置を用いることにより、血漿蛋白を膠質浸透圧剤とする腹膜透析液を繰返し使用することができ、その結果、従来デキストロース使用に因り発現していた肥満、高脂血症、糖尿病悪化等が回避され、尿毒症起因物質の除去及び余剰水分の除去を順調に行うことができる。また、日中患者が日常活動をしている間の透析液交換回数或は透析液の腹腔内貯留液量の低減が可能となる。更に本発明の付属器具により透析液交換時の細菌侵入を防ぎ、腹膜炎の頻発による腹膜透析能低下を防止できる。特に、本発明の回収・再生装置の制御システムを病院或は総合指令センターに設置したホストコンピューターに接続することにより、患者自身が操作する煩わしさの軽減及び社会活動上の困難の軽減に資することができる。

## 【0052】

## 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の腹膜透析液再生装置を例示する系統図。

## 【0053】

【図2】本発明のカテーテルの構造を例示する断面図。

## 【0054】



【図3】本発明の別のカテーテルの構造を例示する外観図。

【0055】

【図4】本発明の回収・再生装置にコントローラーを組み込み遠隔制御用ホストコンピューターに接続してなる医療装置を例示する系統図。

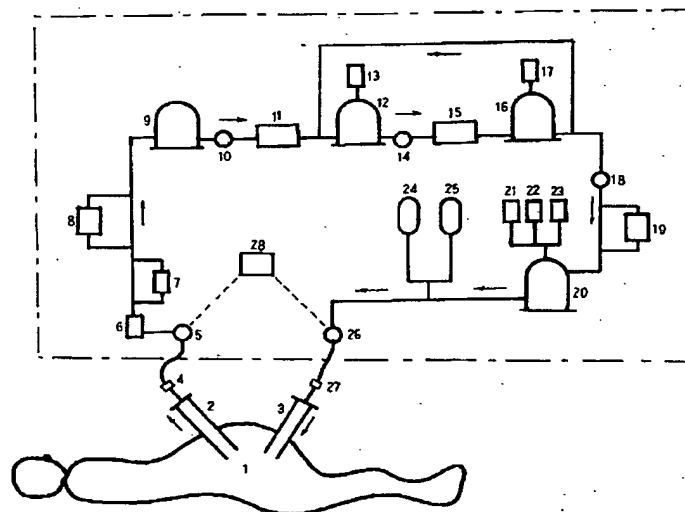
【0056】

【符号の説明】

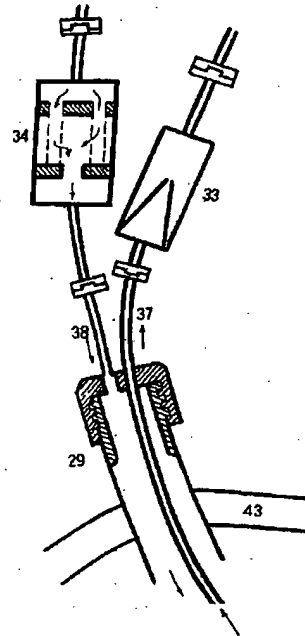
- 1・・・腹腔
- 2・・・腹膜透析液排出専用カテーテル
- 3・・・腹膜透析液注入専用カテーテル
- 4・・・コネクター
- 5・・・ポンプ
- 6・・・濾過部(1)
- 7・・・濾過部(2)
- 8・・・吸着ユニット(1)
- 9・・・回収腹膜透析液貯槽
- 10・・・ポンプ
- 11・・・濃縮ユニット(1)
- 12・・・濃縮液貯槽(1)
- 13・・・電解質液補給ユニット(1)
- 14・・・ポンプ
- 15・・・濃縮ユニット(2)
- 16・・・濃縮液貯槽(3)
- 17・・・電解質液補給ユニット(2)
- 18・・・ポンプ
- 19・・・吸着ユニット(2)
- 20・・・再生腹膜透析液貯槽

- 20a・・・同弁
- 21・・・アミノ酸液供給ユニット
- 22・・・濃厚電解質成分液供給ユニット(1)
- 23・・・濃厚電解質成分液供給ユニット(2)
- 24・・・新鮮透析液容器(1)
- 24a・・・同弁
- 25・・・新鮮透析液容器(2)
- 25a・・・同弁
- 26・・・ポンプ
- 27・・・コネクター
- 28・・・コントローラー
- 29・・・同心円筒状二重管カテーテル
- 30・・・腹壁層内留置部位
- 31・・・腹腔内留置部位
- 32・・・体外露出部位
- 33・・・逆流防止弁
- 34・・・無菌フィルター
- 35・・・排出専用流路
- 36・・・注入専用流路
- 37・・・排出専用流路
- 38・・・注入専用流路
- 39・・・ポンプ
- 40・・・コンピューター
- 41・・・ホストコンピューター
- 42・・・コントローラー
- 43・・・腹壁層
- 44・・・計測器

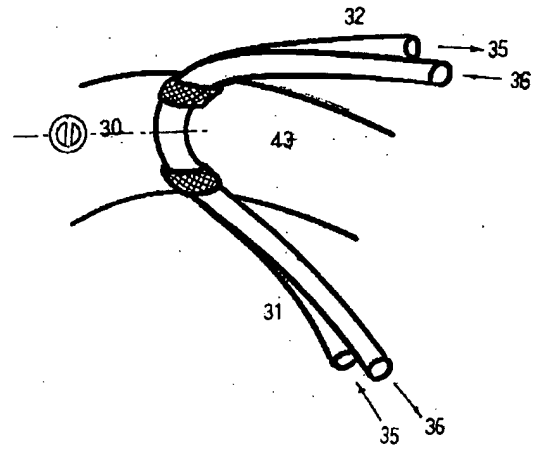
【図1】



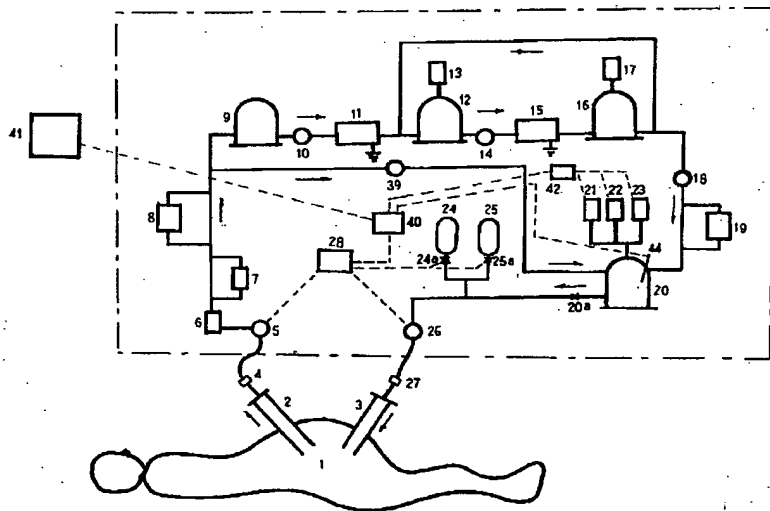
【図2】



【図3】



【図4】



## 【手続補正書】

【提出日】平成8年7月12日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正内容】

【0017】本発明の付属器具は、上記の方法及び装置に使用できる新規なカテーテルである。即ちカテーテルが人体内に入る部分の排出専用流路と注入専用流路とを一本化して構成した新規なもの、及びカテーテルが腹壁層内に留る部分を一本化すると共に腹腔内に留る部分を夫々排出専用流路と注入専用流路とに別けて透析液の腹腔内循環を助長するように構成した新規なもの、更にはカテーテルの排出専用流路に逆流防止手段を設け且つ注入専用流路に細菌侵入防止手段を設けた新規なカテーテルである。本発明の方法では、尿毒症起因物質の除去と余剰水分の除去を同時に行う手段として、物質を分子量の大きさに従って適切に分別する性能（分画性能）を持つ半透膜を使用して不要成分を濾し出す濃縮法を採用する。半透膜の分画性能は阻止分画分子量で表示される。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】希釈に用いる無菌または滅菌電解質溶液は、表2に代表的なものを記したが、従来から透析に用いられているものが使用できる。例えば塩化ナトリウムを主成分とし、これに塩化カルシウム、塩化マグネシウム或いは乳酸塩、重炭酸塩などを加えて水溶液とした電解質溶液を用いることができる。また一部の希釈工程で電解質溶液に替えて滅菌水を用いることも本発明の方法に含まれる。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正内容】

【0025】更に、血漿成分中の分子量が10万～150万の各種グロブリンの中に関節リュウマチ、重症筋無力症、全身性ルーブス等の疾患の起因物質と見られている自己免疫抗体、補体、リボ蛋白が存在することがあ

り、回収・再生工程中に蓄積される虞れがある。もしこれらの有害物質が高濃度で再生腹膜透析液中に含まれ、腹腔内で腹膜と接すると、体内より排出され難くなる。従ってこれらの高分子分画成分を除去するために、回収腹膜透析液が上記発明の最初の濃縮工程に入る前に、（エ）回収腹膜透析液の成分の一部を吸着剤により除去する吸着工程（8）を設ける。または阻止分画分子量10万～100万の半透膜（7）を用いて分別しても良い。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正内容】

【0029】本発明に用いる腹膜透析液回収・再生装置は、前記排出専用カテーテルのコネクターに直接、または所望により逆流防止弁（33）、無菌フィルター（34）や送液ポンプ（26）などを介して、軟質塩化ビニル製チューブ等の導管により接続する。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正内容】

【0037】請求項8記載の本発明は、（キ）回収腹膜透析液の再生工程の自動化システム及び（カ）腹膜透析液の人体への注入と人体からの排出を自動的に作動させるシステムを上記回収・再生装置に付加してなる医療装置の発明である。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正内容】

## 【0047】再生透析液の電解質組成

本発明の方法で得るべき再生高浸透圧透析液の無機電解質組成は、透析患者の高磷血症、高Ca血症、高Mg血症、アシドーシス、アルカローシス等によって僅かに異なるが、次頁の表2に記す従来のCAPD（持続性自己管理腹膜透析）の透析液組成に準じた組成で差し支えない。

## 【表2】

市販透析液	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	乳酸
ダイアニールPD-1	132	3.5	1.5	102	35
PD-2	132	3.5	0.5	96	40
PD-4	132	2.5	0.5	95	40
ベリセート	132	4.0	1.0	102	35

ベリセート LCa	132	2.3	1.0	98.3	37
ベリトリック	135	4.0	1.5	105.5	35
ガンブロソル	132	3.5	0.5	96	40
ガンブロソル SGK	132	2.0	0.5	94.5	40
TCD	135	2.5	0.5	98	40

(単位: mEq/l)

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正内容】

【0048】再生透析液の浸透圧

通常、血液は蛋白質濃度が6-8g/dlで、膠質浸透

圧が290mOsm/l近辺の水準であるので、除水用の再生高浸透圧透析液は少なくとも蛋白質が8g/dl以上、好ましくは10g/dl以上飽和溶解度以下の範囲に調製して使用する。これに必要に応じてアミノ酸を添加する。また、再生高浸透圧透析液の浸透圧の水準としては300-500mOsm/lの範囲に調整する。

## 【手続補正書】

【提出日】平成9年7月7日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 人体の腹腔内に留置したカテーテルを通じて体外へ排出された回収腹膜透析液を再生する方法であって、(ア)半透膜を用いて該回収腹膜透析液を容積濃縮倍率1.5倍以上かつ該液中の有機物成分が再溶解

困難となる含水率に至らない範囲内に濃縮する工程

(イ)次いで該濃縮液に対し0.5倍量以上かつ1,000リットル以下の無菌または滅菌水或は無菌または滅菌電解質溶液を添加して希釈する工程を1回乃至複数回実行した後、(ウ)最終回の希釈工程において電解質溶液の添加量を調整して、再生された腹膜透析液の液量が体外へ排出された回収腹膜透析液の液量を超えない範囲になるように再生腹膜透析液を調製すること、を特徴とする腹膜透析液の回収・再生方法。